

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BJ



⑪ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 197 13 970 A 1

② Aktenzeichen: 197 13 970.1
③ Anmeldetag: 4. 4. 97
④ Offenlegungstag: 8. 10. 98

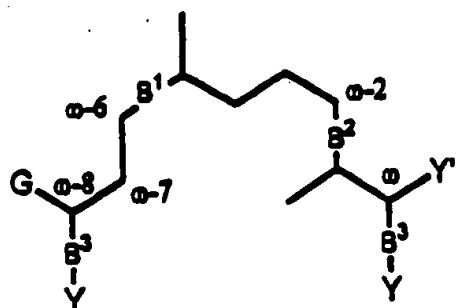
⑨ Int. Cl.⁶
C 07 C 43/164
C 07 C 41/01
C 07 C 41/28
C 07 C 47/277
C 07 C 45/29
C 07 C 45/62
C 07 B 51/00
C 07 B 61/00
C 07 D 493/04
// C 07 F 3/00

DE 197 13 970 A 1

⑦ Anmelder:
Wessjohann, Ludger A., Dr., 47533 Kleeve, DE;
Kalesse, Markus, Dr., 30171 Hannover, DE

⑦ Erfinder:
gleich Anmelder

③ Epothilone-Synthesebausteine II - Prenylderivate
⑦ Die Erfindung betrifft Synthesebausteine, geeignet für die Herstellung von Epothilonen und deren Derivaten. Die Erfindung betrifft weiterhin die Herstellung dieser Synthesebausteine, wobei der Synthesebaustein eine Verbindung mit der allgemeinen Formel IV ist.



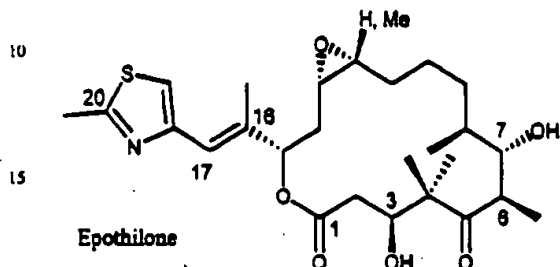
IV

DE 197 13 970 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Epothilon-Synthesebausteine, Verfahren zur Herstellung, und die Verwendung der Synthesebausteine zur Herstellung von Epothilonen und deren Derivate.

- 5 Epothilone sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z. B. als Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide, insbesondere verfügen sie über paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen Paclitaxel (Taxol®) in einigen Tests noch an Aktivität.

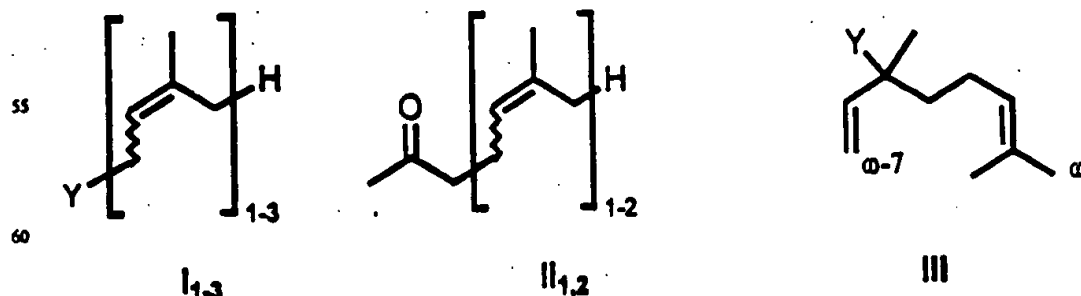


- 20 Epothilone, insbesondere Epothilon B und D, zeichnen sich durch eine C7-C18-Einheit aus, die strukturell einer modifizierten Polyprenyl-(Polyisopren-)Kette entspricht.

Das Strukturelement C7-C19 der Epothilone oder Untereinheiten, insbesondere C7-C15-Bausteine, wurden bisher nicht aus Prenylderivaten synthetisiert. Nachteilig für die im Stand der Technik beschriebenen Synthesen ist, daß Synthesebausteine, die diesen Strukturelementen entsprechen in aufwendigen Synthesen und mit mehreren C-C-Verknüpfungen aufgebaut werden mußten, wobei besonders C-C-Verknüpfungen im Bereich C9-C13 entweder durch die Vielzahl der Schritte (mehrere Wittig- oder Alkylierungs- und Schutzgruppenreaktionen), teure Reagenzien (z. B. Rutheniumkatalysator bei Metathesereaktionen) und/oder schlechte oder keine Kontrolle von E/Z-Stereochemie an C12-C13-Doppelbindungen nachteilig sind.

Es wurde von uns gefunden, daß natürliche und kommerzielle Prenylderivate, insbesondere Geranyl-, Neryl-, Farnesyl-, Geranylaceton- und Nerylacetonderivate, in Synthesebausteine für Epothilone und deren Derivate umgewandelt werden können. Der Begriff Derivate beinhaltet homologe und analoge Verbindungen, vorzugsweise auch 15-, 17- und 18gliedrige Varianten. Dabei ist je nach Ausgangssubstanz für die Bereiche C7-C10 und/oder C11-C14 (eine Prenyleinheit, I₁), insbesondere jedoch für C7-C14 (zwei Prenyleinheiten, I₂, z. B. Nerol, Geraniol und Linalool III, Y = OH) und auch darüber hinaus bis C18 (Prenylacetone II; 3 Prenyleinheiten, I₃) keine C-C-Verknüpfung erforderlich. Durch die Wahl des Startmaterials (E- oder Z-Prenylverbindung) läßt sich die Stereochemie an C12-C13 und C16-C17 vorbestimmen. Ein stereoselektiver Aufbau im Rahmen einer Reaktion oder eine Isomerentrennung können entfallen. Die Begriffe Strukturelement, Synthesebaustein und Baustein werden synonym verwendet.

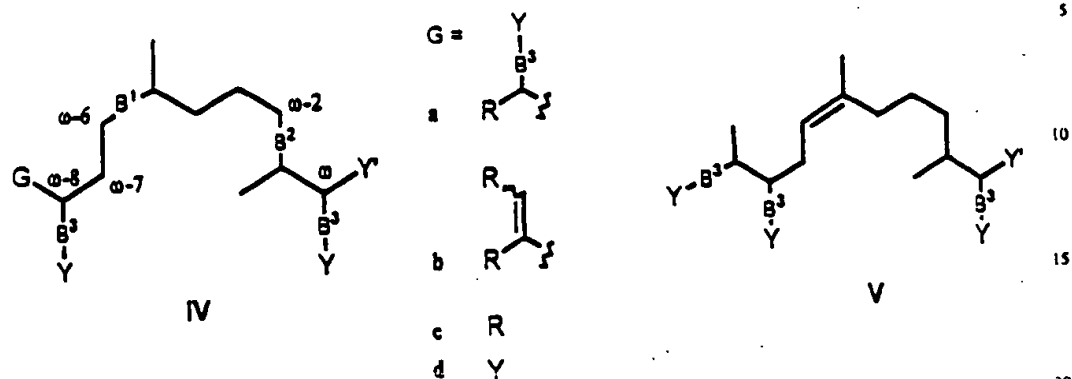
Erfindungsgemäß hergestellte Synthesebausteine weisen die allgemeine Strukturformel IV, vorzugsweise die Formel IVa-c, besonders vorzugsweise die Formel V auf, und können in racemischer oder nichtracemischer Form, oder als einzelne Diastereomere oder Diastereomergemisch vorliegen. Die Strukturelemente IV können vorzugsweise als Produkte oder als Zwischenprodukte in der Synthese von Wirkstoffen verwendet werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Strukturelemente IV verwendet werden für die Synthese von Polyketid-Naturstoffen oder Derivaten von Polyketid-Naturstoffen, vorzugsweise für makrocyclische Wirkstoffe wie Epothilone und deren Derivate einschließlich Stereoisomeren und/oder höheren Homologen (17gliedriges C-16-Lacton etc.) und/oder als ganz oder teilweise invertierte Elemente, bei denen sie vorzugsweise als C7-C15-, C7-C16- oder besonders vorzugsweise als C7-C14-Bausteine des Ringes dienen können, die zusätzlich bereits vorgebildete Elemente oder auch die komplette Seitenkette an C15 des Ringes tragen können. Die Synthesebausteine sind vorzugsweise angereichert an einer enantiomeren und/oder diastereomeren Form, besonders vorzugsweise der den natürlichen Epothilonen entsprechenden. Ferner werden erfindungsgemäße Verbindungen mit der allgemeinen Strukturformel IV hergestellt, bei denen M ganz oder teilweise durch PG ersetzt wurde. Diese können ebenfalls erfindungsgemäß verwendet werden.



65 Y: s. Formel IV, bevorzugt OH, OTs, Cl, Br.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen des Typs IV (Strukturelement), insbesondere jedoch solche des Typs V, sowie

deren Stereoisomere, wurden ausgehend von kommerziell erhältlichen oder nach bekannten Verfahren darstellbaren Ausgangsstoffen I-III durch C-C-Verknüpfung ihrer Allylmetall-Derivate oder Ylide oder Enolate, durch allylische Oxidation, allylische Umlagerung und/oder Halogenierung, und/oder durch Reduktion, Oxidation und (Cyclo)addition an Doppelbindungen, auch von Enolaten, auch in Kombination, erhalten.



B: Einfach- und Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; B² und B³ auch Epoxid- oder Cyclopropanring, als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach- und Doppelbindungen; besonders bevorzugt mit B¹ als Z-Doppelbindung oder Epoxid und mit B² als Einfachbindung; und/oder Kombinationen davon.

G: a. Formeln a-d, wobei in b der Substituent R auch Halogen sein darf; bevorzugt a-c; besonders bevorzugt a.

R: H, Alkyl, Aryl, Alkyl-Aryl (CH₂-Aryl, C₂H₄-Aryl etc.), Vinyl, Cycloalkyl (3-7gliedrig), OAlkyl, CH₂F₂₋₄ (n = 0-3), Oxa-cycloalkyl (3-7gliedrig) und/oder Kombinationen davon, vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Aryl, besonders bevorzugt H, Me, 2-Methylthiazol-5-yl.

Y, Y': an Einfachbindungen: M, O-M, O-R, O-PG, NM₂₋₃PG_n, NM₂₋₃R_n, NH-NM₂₋₃PG_n, NH-NM₂₋₃R_n, S-M, S-R, SR₂⁺, S-PG, PR₃⁺, X; an Doppelbindungen: M, O, S, N-M, N-R, N-PG, N-NM₂₋₃PG_n, N-N(M)(R), PR₃; sowie Y + Y': N; bevorzugt Y = O, O-M, O-PG; und/oder Kombinationen davon.

M: H; B-Y₂, Metalle (als Kationen), dabei vorzugsweise Alkali- und Erdalkalimetalle, Mn, Zn, Cr, Fe, In, Sm, Co, Al, Cu, Ti, Sn, Pd besonders bevorzugt Li, Na, K, Mg, Ba, Al, Zn; nichtmetallische Kationen, dabei vorzugsweise Ammonium-, Alkylammoniumionen und/oder Pyridiniumionen und/oder deren Derivate; und/oder Kombinationen der vorgenannten Kationen.

PG: Geeignete Schutzgruppen sind: Alkyl, Benzyl, Methyl, Ethyl, aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Silyl, bei letzteren bevorzugt Trialkylsilyl; und- überwiegend für Alkoholfunktionen - auch Acylschutzgruppen, bei letzteren besonders bevorzugt Acetyl, Haloacetyl, Benzoyl, und/oder deren Derivate, Borylgruppen. Außerdem sind solche Schutzgruppen geeignet, die benachbarte Gruppen Y und/oder Y' gleichzeitig schützen: Acetonide, Methylen, Silylenderivate; und/oder solche die Carbonylgruppen schützen, vorzugsweise Acetale und/oder cyclische Acetale (O und/oder S). Weitere für das patentgemäß beanspruchte Verfahren geeignete Schutzgruppen sind aus GREENE/WUTS 1991 (Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN 0-471-62301-6) bekannt, auf die ausdrücklich Bezug genommen wird. Es eignen sich auch Kombinationen der vorgenannten Schutzgruppen.

X: Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen, bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, O-Alkyl(poly)phosphat, Alkanox und Arylcarboxylat, besonders bevorzugt Cl, Br.

Alkyl bezeichnet Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit 1-8 Kohlenstoffatomen;

Aryl bezeichnet Phenyl-, Naphthyl, fünf- und sechsgliedrige Heteroaromaten mit einem oder mehreren O, S, und N-Atomen; und deren Derivate mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Phenyl-, Oxazol-, Thiazol- und Pyrimidin-Derivate; besonders bevorzugt Alkylthiazolderivate; und Kombinationen davon.

Die vorgenannten Substituenten, Schutzgruppen, Bindungsarten B und/oder Stereoisomeren können beliebig kombiniert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen des Typs IV weisen üblicherweise in den Positionen ω und ω-8 und/oder ω-9 wenigstens einen Substituenten auf, der nicht Wasserstoff oder R ist, vorzugsweise solche Substituenten, die geeignet sind, Verknüpfungen mit C1-C6-Bausteinen oder deren Ausgangsmaterialien herbeizuführen, wie sie z. B. in Patentanmeldung 19701758.4 v. 20. Jan. 1997 aufgeführt sind, besonders vorzugsweise durch Ester- oder Lactonbildung eines Epothilon-C1-Bausteines mit ω-8- oder ω-9-O-Derivaten.

Verbindungen des Strukturelementes des Typs IV lassen sich darstellen, indem Verbindungen I bis III, vorzugsweise I, besonders vorzugsweise Nerylderivate, oxidiert werden, vorzugsweise in ω-Stellung und/oder Nachbarstellung zur Carbonylgruppe, besonders vorzugsweise in ω-Stellung. Dazu können empfindliche Positionen, die nicht oxidiert werden sollen, in üblicher und bekannter Weise (s. u.) geschützt werden, Alkohole vorzugsweise als Silyl ether oder Acetalderrivate, Carbonylgruppen vorzugsweise als Acetale. Die Oxidation erfolgt entsprechend der Vorschriften, wie sie z. B. in HUDLICKY 1990 (Oxidations in Organic Chemistry, 0-8412-1781-5/90) aufgeführt sind. Dabei wird die ω-Position vorzugsweise mit Selenreagenzien, besonders vorzugsweise mit Selenoxid oxidiert. Dabei wurde gefunden, daß je nach Verfahren und der gewählten Menge Selenoxid, bei geringen Mengen Selenoxid und der katalytischen Variante vorzugsweise die Alkohole gebildet werden, bei größeren Mengen Oxidationsmittel, z. B. 2 Äquivalenten Selenoxid in refluxierendem Ethanol, vorzugsweise die Aldehyde. α-Carbonylpositionen lassen sich vorzugsweise mit hypervalen-

tem Iod oxidieren, oder durch Oxidation der Enolate mit Molybdän- und Chromoxiden, Persäuren, Dioxiran oder Oxa-
ziridinen. Alkohole und Amine können ebenfalls entsprechend der Vorschriften der obigen Literaturstelle zu Carbonyl-
gruppen bzw. Iminen oxidiert werden, vorzugsweise mit aktiviertem DMSO, Allylalkohole besonders vorzugsweise mit
Mangandioxid. Weitere Oxidation der Aldehyde, z. B. mit NaClO_2 oder Luft/Katalysator, liefert Carbonsäuren. Zur al-
lylischen Oxidationen sekundärer Kohlenstoffatome eignet sich Chromhexacarbonyl und Peroxid (z. B. $t\text{-Bu-OOH}$) in
Acetonitril. Dabei wurde gefunden, daß eine vorangehende Behandlung des Chromhexacarbonyls mit Nitril zu höheren
Ausbeuten führt.

Die aus den kommerziellen Prenylalkoholen oder nach obigen Verfahren gewonnen Allylalkohole können nach be-
kannten Verfahren in eine aktivierte Form überführt werden, vorzugsweise in Allylhalogenide, besonders bevorzugt in
 ω -7-Halogenide der Verbindungen I₂ und geschützten Derivate davon. Die Allylhalogenide, bevorzugt Bromide und Iod-
ide, werden dann in Lösung durch Halogen/Metalltausch mittels reaktiver Metalle, niedervalenter Metallionen oder
durch Transmetallierung mit Alkyl- und/oder Arylmittelreagenzien zu den entsprechenden Allylmittelverbindungen I
(Y = Metallion) umgesetzt. Allylalkohole und inaktive Derivate, z. B. Tosylate und Acetate bedürfen des Zusatzes eines
Katalysators um in entsprechende C-Mittelverbindungen überführt zu werden. Katalysatoren können sein Bromide, Iod-
ide und nucleophile Übergangsmetallsalze und deren Komplexe, bevorzugt Erdalkaliiodide, Kobalt-Porphyrine wie
Vitamin B¹², und Palladiumverbindungen wie Halogenide, Acetat, polymere Anionen und Phosphin- und DBA-Kom-
plexe und/oder Kombinationen. Als Alkylmetallreagenzien dienen vorzugsweise handelsübliche Alkyl- oder Aryllithi-
umverbindungen die bei -120 bis 100°C, bevorzugt jedoch unter -40°C, bevorzugt in Ethern oder Alkanen eingesetzt
werden. Als Metalle eignen sich alle reaktiven Metalle, vorzugsweise Ba, Li, Mg, Zn, In, Na, K, Al, besonders auch in ei-
ner der allgemein bekannten aktivierten Formen (n. Rieke, Roglannovic, Amalgame und Metallpaare wie Zn/Cu und
Zn/Ag, elektrochemische Aktivierung, in situ Reduktion etc.) oder in Legierungen, besonders bevorzugt für Reaktionen
mit geringer Allylumlagerungs- und Isomerisierungstendenz sind reaktive Bariumpräparationen, z. B. erhältlich durch
Reduktion von Bariumiodid mit Biphenyllithium. Die mit Metallalkylen oder Metallen dargestellte Prenylmetallverbin-
dung kann durch Zusatz eines Metallsalzes, bevorzugt ein Halogenid oder Cyanid in situ durch Ummetallierung in eine
neue Prenylmetallverbindung, die auch höherer Ordnung sein kann, überführt werden, besonders bevorzugt erfolgt die
Ummetallierung der Lithiumverbindungen mit Magnesiumhalogenid, Bariumiodid und Kupfer(I)iodid oder -cyanid. Altern-
ativ können niedervalente Metallsalze geeigneten Reduktionspotentials Anwendung finden, bevorzugt SmI_2 , CrX_2 ,
bevorzugt mit LiI oder CoI, besonders bevorzugt wenn Allylumlagerung erfolgen soll, SnX_2 , bevorzugt mit Pd-Kataly-
sator, und TiX_3 . Es können auch Reduktionsmittel kombiniert werden. Prenylketone können mit geeigneten Basen nach
literaturbekannten Verfahren in Enolate überführt werden. Eine weitere Modifikation kann durch Zusatz von Liganden,
auch chiralen Liganden, erfolgen.

Die derart gewonnen Prenylmetallverbindungen und -enolate können in den üblichen organischen Lösungsmitteln - vor-
zugsweise noch in situ - in üblicher Weise mit Elektrophilen abgefangen werden, vorzugsweise Aldehyden. Dadurch
kann eine C-C-verknüpfende Kettenverlängerung des Strukturelementes und die Erweiterung um funktionelle Gruppen
erfolgen. Bei ω -7-Mittelverbindungen werden vorzugsweise Aldehyde eines C15-C16(Me)-C17-Ar-Bauelementes oder
Strukturelemente davon verwendet, besonders vorzugsweise Bausteine die zu Verbindungen des Typs IVb und V mit ei-
ner ω -8-Hydroxygruppe führen. Eine Einstellung der Stereochemie an neugebildeten Stereozentren kann dabei außer
über chirale Liganden auch reagenzgesteuert, z. B. nach Cram, erfolgen. In der Reaktion neu gebildete oder veränderte
funktionelle Gruppen können dann in üblicher Weise geschützt werden, Alkohole z. B. vorzugsweise durch Silylierung
oder Veresterung, oder sie können an weitere Epithilbausteine geknüpft werden, z. B. ebenfalls durch Veresterung
oder Laktonisierung von Hydroxygruppen.

Weitere Modifikationen können an den Doppelbindungen erfolgen. So können diese nach literaturbekannten Verfah-
ren in Epoxide, Azirine und Cyclopropane überführt werden. Die Reduktion gelingt nach bekannten Verfahren, vorzugs-
weise finden Hydridendonoren und katalytische Verfahren Verwendung. Eine Differenzierung der Doppelbindungen, so-
weit sie nicht bereits durch Substitutionsmuster der Ausgangsstoffe besteht, kann sterisch, z. B. durch geeignet gewählte
benachbarte Schutzgruppen, oder vorzugsweise elektronisch, z. B. durch die Wahl einer geeigneten Reihenfolge der im
Patent beschriebenen Prenylmodifikationen, erfolgen. Die oben beschriebene Oxidation zu ω -Aldehyden und/oder wei-
ter zu ω -Säuren (als Ester geschützt) bewirkt z. B. eine elektronenarme ω -1/ ω -2-Doppelbindung (Michaelakzeptorsys-
tem), die selektiv reduziert werden kann. Eine verbleibende ω -5/ ω -6-Doppelbindung ist elektronenreicher und kann
z. B. mit Persäuren selektiv epoxidisiert werden, während Wasserstoffperoxid/Base wiederum bevorzugt die andere Dop-
pelbindung epoxidisiert. Die Reduktionen, Epoxidierungen und Cyclopropanierungen der Doppelbindungen, oder Kom-
binationen davon, können an geeignet geschützten Prenylderivaten nach literaturbekannten Verfahren durchgeführt wer-
den.

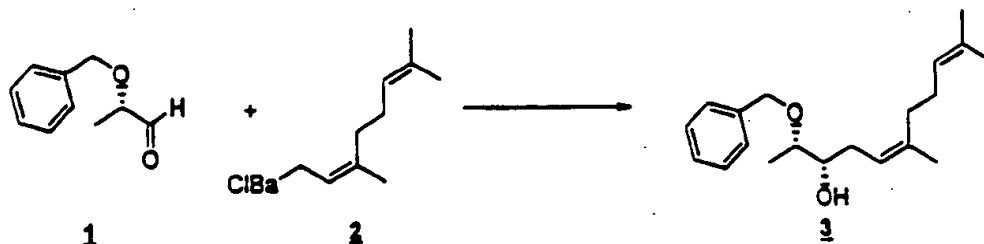
Bei den erfindungsgemäßen Verfahren werden die funktionellen Gruppen der Verbindung des Typs IV, vorzugsweise
des Typs V, sowie von Intermediaten, in ihre geschützte Form übergeführt (M = PG). Geeignete Schutzgruppen sind: Al-
lyl, Benzyl, Methyl, Ethyl, aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Silyl, bei letzteren bevorzugt Trialkylsilyl;
und - überwiegend für Alkoholfunktionen - auch Acylschutzgruppen, bei letzteren besonders bevorzugt Acetyl, Haloa-
cetyl und Benzoyl und deren Derivate, und Borylgruppen. Ebenfalls solche Schutzgruppen, die benachbarte Gruppen Y
gleichzeitig schützen: Acetonide, Methylen, Silylenderivate; und solche die Carbonylgruppen schützen, besonders Aco-
tale und cyclische Acetale (O und S). Weitere für das patentgemäß beanspruchte Verfahren geeignete Schutzgruppen sind
aus GREENE/WUTS 1991 (Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN 0-471-62301-6) bekannt, auf die ausdrück-
lich Bezug genommen wird. Auch Kombinationen der genannten Schutzgruppen.

Beispiele

- ω -7-Derivate (von I₂) -

Beispiel 1

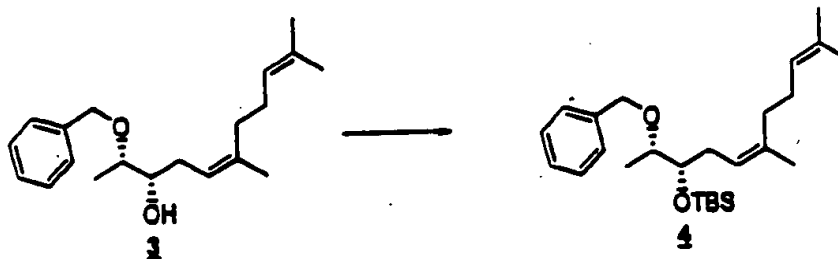
Darstellung von Verbindung 3



Es werden bei Raumtemperatur zu 1,66 g (10.82 mmol) Biphenyl, in 3 ml abs. THF gelöst, 75 mg (10.75 mmol) Lithium gegeben. Die Lösung wird für 2 h bei RT gerührt, und anschließend wird die grün-schwarze Lösung zu einer Suspension aus 3 ml abs. THF und 2,32 g (5.43 mmol) wasserfreiem Ba₂ gegeben. Die Lösung wird für 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und es werden 423 mg (2.45 mmol) Nerylchlorid (2) über 30 min dazugetropt. Anschließend läßt man für 30 min bei -78°C rühren. Nach dieser Zeit werden bei -78°C 402 mg (2.45 mmol) des Aldehydes (1) über einen Zeitraum von 20 min dazugetropt. Die Reaktionslösung wird für weitere 30 min bei -78°C gerührt und anschließend mit 10 ml ges. NH₄Cl-Lösung bei -78°C versetzt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt, die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml ges. NaCl Lsg. gewaschen, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abfiltrieren vom Trockenmittel wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt flash-chromatographisch (PE/EE = 10/1) an Kieselgel gereinigt. Man erhält 590 mg der gewünschten Verbindung 3.

Beispiel 2

Darstellung von Verbindung 4



Es werden 204 mg (0.676 mmol) des Alkohols 3 in 4 ml abs. DMF gelöst und anschließend werden 600 mg (3.4 mmol) TDSiCl und 230 mg Imidazol (3.4 mmol) dazugegeben. Man läßt die Lösung für 5 h bei RT rühren. Nach dieser Zeit wird mit ges. NH₄CO₃-Lsg. versetzt und die wässrige Phase mit 3 x 50 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend vom Lösemittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösemittels wird das Rohprodukt flash-chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE = 10/1). Man erhält so 285 mg der gewünschten Verbindung (4).

- ω -DERIVATE -

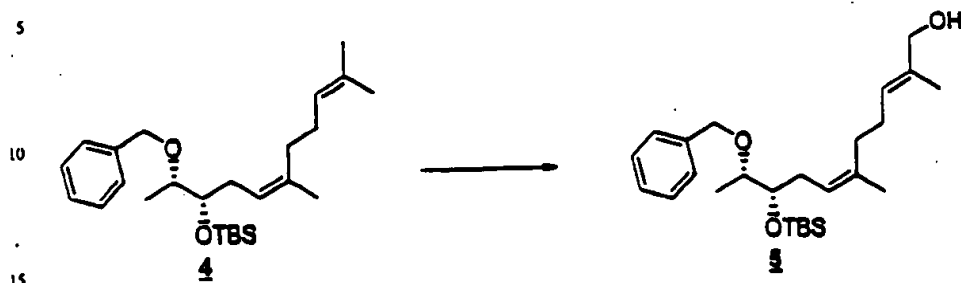
Beispiel 3

 ω -Oxidation von Nerylacetat zum Aldehyd: 8-Acetoxy-2,6-dimethyl-octa-2,6-dienal

Es werden 10 ml (46.5 mmol) Nerylacetat und 10.3 g (92.9 mmol) Seleniooxid in 100 ml Ethanol 1 h refluxiert und 1 h bei RT gerührt. Man filtriert und entfernt Ethanol im Vakuum. Das Produkt wird flash-chromatographisch (PE/EE = 60/1) an Kieselgel gereinigt. Man erhält 6.20 g des gewünschten Produkts.

Beispiel 4

Darstellung von Allylalkohol 5

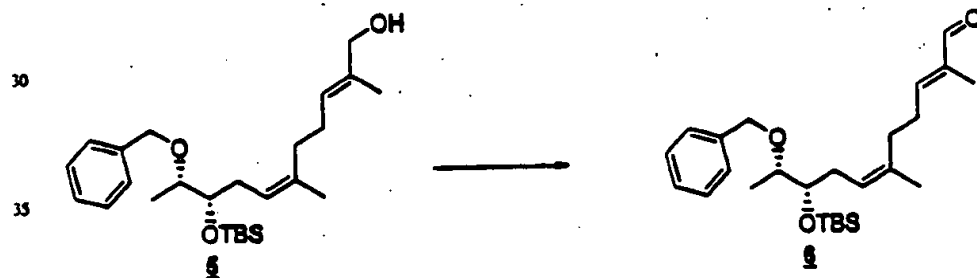


Es werden 285 mg (0.642 mmol) der Verbindung 5 in 3 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst. Man gibt 8 mg (0.064 mmol) Salicylsäure, 14 mg (0.128 mmol) SeO_2 und 150 μl t-Butylhydroperoxid dazu. Die Reaktionslösung wird für 2 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lösung geläutet. Die wässrige Phase wird mit 3×10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und anschließend vom Lösemittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösemittels wird das Rohprodukt flash-chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE = 10/1). Man erhält so 150 mg der gewünschten Verbindung (5).

20

Beispiel 5

Darstellung von Verbindung 6



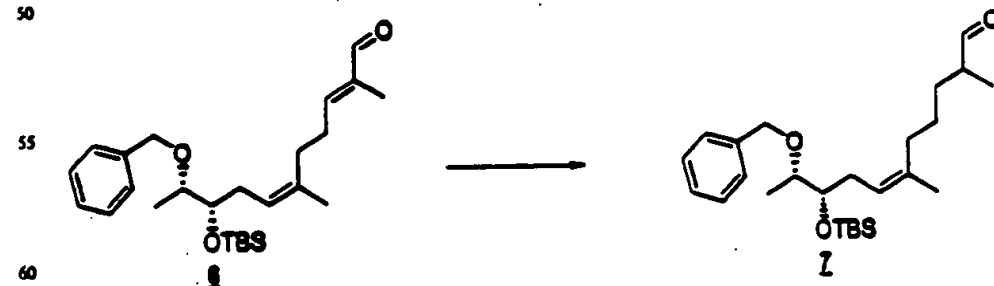
Es werden zu 150 mg (0.321 mmol) des in 4 ml abs. CH_2Cl_2 gelösten Alkohols (5) 210 mg (2.4 mmol) MnO_2 gegeben. Die Reaktionslösung wird für 3 h bei RT gerührt und anschließend das MnO_2 über Kieselgur abfiltriert. Das Kieselgur wird mit 3×10 ml CH_2Cl_2 gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen werden vom Lösemittel befreit. Man erhält 142 mg des gewünschten Produktes.

40

- Modifikationen an Doppelbindungen -

Beispiel 6

Darstellung des Aldehydes 7



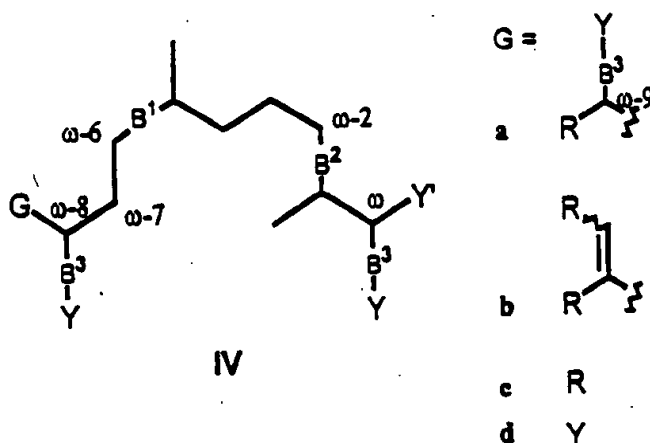
Zu 142 mg (0.305 mmol) der Verbindung 6 werden 0.058 ml (0.366 mmol) Et_3SiH und eine Spatelspitze $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RbCl}$ gegeben. Die Reaktionslösung wird für 3 h bei RT gerührt und anschließend wird über Kieselgur abfiltriert. Das Kieselgur wird mit 3×10 ml CH_2Cl_2 gewaschen und anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird in 2 ml Aceton/Wasser (2:1) gelöst und mit 5 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionslösung wird für 2 h gerührt und anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lsg. geläutet. Die wässrige Phase wird mit 3×10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und anschließend vom Lösemittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösemittels wird das Rohprodukt flash-chromatographisch an Kieselgel gereinigt.

65

(PE/EE = 10/1). Man erhält so 116 mg der gewünschten Verbindung (7).

Patentansprüche

1. Strukturelement, insbesondere geeignet als Baustein für die Synthese von Epothilonen und deren Derivaten, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturelement eine Verbindung mit der allgemeinen Formel IV ist,



B: Einfach- und Doppelbindung als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; B² und B³ auch Epoxid- oder Cyclopropanring, als E-(trans)-Form, Z-(cis)-Form oder E/Z-Gemisch; bevorzugt Einfach- und Doppelbindungen; besonders bevorzugt mit B¹ als Z-Doppelbindung oder Epoxid und mit B² als Einfachbindung; und/oder Kombinationen davon;

G: a. Formeln a-d, wobei in b der Substituent R auch Halogen sein darf; bevorzugt a-c; besonders bevorzugt a; R: H, Alkyl, Aryl, Alkyl-Aryl (CH₂-Aryl, C₂H₄-Aryl etc.), Vinyl, Cycloalkyl (3-7gliedrig), OAlkyl, CH₂F_{2-n} (n = 0-3), Oxa-cycloalkyl (3-7gliedrig) und/oder Kombinationen davon, vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Aryl, besonders bevorzugt H, Me, 2-Methylthiazol-5-yl;

Y, Y': an Einfachbindungen: M, O-M, O-R, O-PG, NM_{2-n}PG_n, NM_{2-n}R_n, NH-NM_{2-n}PG_n, NH-NM_{2-n}R_n, S-M, S-R, SR₂, S-PG, PR₃, X; an Doppelbindungen: M, O, S, N-M, N-R, N-PG, N-NM_{2-n}PG_n, N-N(M)(R), PR₃; sowie Y + Y': N; bevorzugt Y = O, O-M, O-PG; und/oder Kombinationen davon;

M: H; B-Y₂, Metalle (als Kationen), dabei vorzugsweise Alkali- und Erdalkalimetalle, Mn, Zn, Cr, Fe, In, Sm, Co, Al, Cu, Ti, Sn, Pd besonders bevorzugt Li, Na, K, Mg, Ba, Al, Zn; nichtmetallische Kationen, dabei vorzugsweise Ammonium-, Alkylammoniumionen und/oder Pyridiniumionen und/oder deren Derivate; und/oder Kombinationen der vorgenannten Kationen;

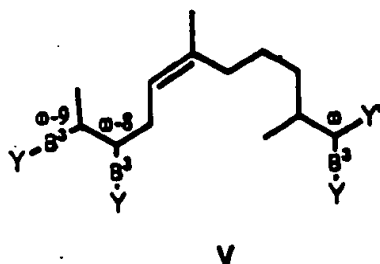
X: Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen, bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, O-Alkyl(poly)phosphat, Alkanolat und Arylcarboxylat, besonders bevorzugt Cl, Br;

Alkyl bezeichnet Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit 1-8 Kohlenstoffatomen;

Aryl bezeichnet Phenyl-, Naphthyl, fünf- und sechsgliedrige Heteroaromaten mit einem oder mehreren O, S, und N-Atomen; und deren Derivate mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; bevorzugt sind entsprechende Phenyl-, Oxazol-, Thiazol- und Pyrimidin-Derivate; besonders bevorzugt Alkylthiazolderivate; und Kombinationen davon;

2. Strukturelement nach Anspruch 1, wobei wenigstens ein Substituent Y in den Positionen ω und ω-8 und/oder ω-9 nicht Wasserstoff oder R ist, vorzugsweise zwei solche Substituenten Y, die geeignet sind, Verknüpfungen mit Epothilon-C1-C6-Bausteinen oder deren Ausgangsmaterialien herbeizuführen, besonders vorzugsweise durch Ester-, Amid- oder Lactonbildung eines 2-Haloacetylhalogenids, einer 2-Haloessigsäure oder eines Epothilon-C1-C6-Bausteins an C1 mit ω-8- oder ω-9-Hydroxy- und NH-Derivaten.

3. Strukturelement nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Strukturelement eine Verbindung mit der allgemeinen Formel V

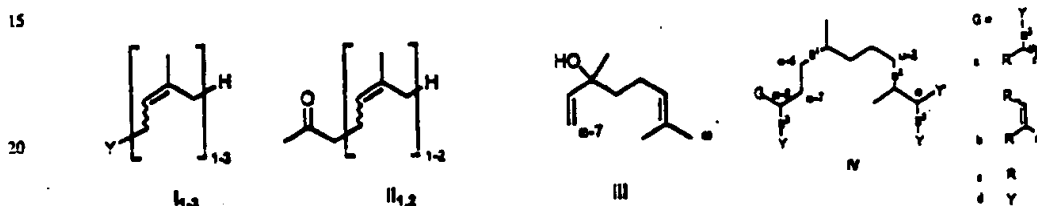


ist, wobei $-B^1-Y$ vorzugsweise $-OH$, $-OM$, $-O-PG$ oder $=O$, auch in Kombinationen, ist.

4. Strukturelement nach Anspruch 1 bis 3, wobei $-B^1-Y$ an $\omega-8$ oder $\omega-9$ ein Ester oder Lacton ist, vorzugsweise solche die sich von C1-C2 und/oder C1-C6 Epothilonbausteinen oder 2-Haloessigsäure und ihren Derivaten ableiten, bei $\omega-8$ -Ester/Lactonen besonders vorzugsweise auch solche, die an $\omega-9$ eine Arylmethylengruppe tragen.

5. Strukturelement nach einer der Ansprüche 1 bis 4, wobei M gleich PG, und PG = Schutzgruppe = Allyl, Benzyl, Methyl, Ethyl, aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Silyl, bei letzteren bevorzugt Trialkylsilyl; und - überwiegend für Alkoholfunktionen - auch Acylschutzgruppen, bei letzteren besonders bevorzugt Acetyl, Haloacetyl, Benzoyl, und/oder deren Derivate, Borylgruppen; weiterhin sind solche Schutzgruppen geeignet, die benachbarte Gruppen Y und/oder Y' gleichzeitig schützen: Acetonide, Methylen, Silylenderivate; und/oder solche die Carbonylgruppen schützen, vorzugsweise Acetale und/oder cyclische Acetale (O und/oder S); weitere übliche Schutzgruppen; und/oder Kombinationen der vorgenannten Schutzgruppen.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine geeignet geschützte Verbindung der Formel I-IV



in Allylstellung und/oder α -Carbonylstellung oxidiert und/oder vorhandene funktionelle Gruppen oxidiert, auch Kombinationen und/oder wiederholte Oxidationen.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine geeignet geschützte Verbindung der Formel I-IV durch Metallierung, vorzugsweise durch Halogen/Metallaustausch mit geeigneten Alkylmetallverbindungen, vorzugsweise des Lithiums, oder mit geeigneten Metallen, wobei diese vorzugsweise Ba, Li, Mg, Zn, und Indium umfassen, auch in aktivierter und/oder legierter Form, und/oder geeignete Metallsalze vorzugsweise anorganische oder organische Salze und/oder Komplexe oder Organometallverbindungen der Metallionen $Li(I)$, $Li(II)$, $Cr(II)$, $Sm(II)$ und/oder $Co(I)$, $Pd(O-II)$ umfassen, insbesondere als Halogenid, Sulfat, Sulfonat, Alkanolat, Phosphankomplex, Cyclopentadienylat und Phenylat, oder festphasen- oder polymergebunden; auch in Kombinationen und/oder Zusatz von Katalysatoren, in entsprechende Metallorganyle überführt, die durch Zusatz von anderen Metallsalzen ummetalliert werden können, und/oder durch Zusatz von Komplexbildnern weiter modifiziert werden können.

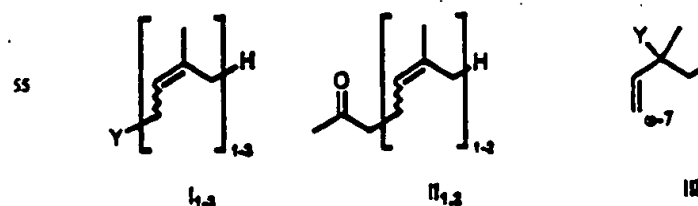
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man Prenylmetallverbindungen nach Anspruch 7, vorzugsweise Prenylbariumverbindungen; und/oder Enolate der Verbindungen II und/oder geeigneter Verbindungen IV, mit Elektrophilen, vorzugsweise Aldehyden, umsetzt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Doppelbindungen einer geeignet geschützten oder modifizierten Verbindung der Formel I-IV reduziert, epoxidiert, cyclopropaniert oder in ein Aziridin überführt, vorzugsweise wird die $\omega-1$ -Doppelbindung reduziert und/oder die $\omega-5$ -Doppelbindung epoxidiert, und/oder Kombinationen davon.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine geeignet geschützte Verbindung der Formel I-IV über eine Hydroxy- oder Aminogruppe mit einer 2-Haloacylverbindung oder einem C1-C6-Baustein von Epothilonen, oder Derivaten dieser Bausteine, über ester- oder Amidbindung verknüpft, vorzugsweise an den Positionen $\omega-8$ und $\omega-9$, besonders vorzugsweise $\omega-8$.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 10 in beliebiger sinnvoller Reihenfolge wiederholt und/oder kombiniert, wobei zwischen den kombinierten Schritten oder Wiederholungen Schutzgruppen in geeigneter Weise entfernt, geändert oder eingeführt werden können.

12. Verwendung der Ausgangsstoffe gemäß der Formeln I-III



mit $Y = H, M, O-M, O-Alkyl, O-PG, Cl, Br, I, O-Tosyl, O-Alkyl(poly)phosphat, Alkanolat$ und Arylcarboxylat, $NM_2-PG, NM_2-R, NH-NM_2-PG, NH-NM_2-R, S-M, S-R, SR_2, S-PG, PR_3$, besonders bevorzugt OH, Cl, Br , wobei PG eine übliche Schutzgruppe und M ein Metall(ion) oder Wasserstoff ist, und/oder der Epothilonsynthesebausteine nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder Intermediaten davon, die gemäß einem der Verfahren 6 bis 11 entstehen, zur Herstellung von Epothilonen, Epothilonderivaten, -analogen und -homologen, bei letzteren vorzugsweise auch von 15-, 17- und 18gliedrigen Derivaten und/oder solche mit gegenüber Epothilonen invertierter C15/C16-Anknüpfung der Bausteine.

BJ

nitrobenzyloxycarbonyl]doxorubicin Na salt (I) (400 mg/kg) in 0.9% NaCl soln. contg. 5% mannitol and CaCl₂ to LoVo tumor-bearing mice on days 1, 4, and 8 considerably slowed tumor growth and decreased mortality compared to controls receiving I alone or combined only with mannitol.

L4 ANSWER 4 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
 ACCESSION NUMBER: 1998:689291 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 129:290251
 TITLE: Preparation of prenyl derivatives as building blocks for epothilones
 INVENTOR(S): Wessjohann, Ludger A.; Kalesse, Markus
 PATENT ASSIGNEE(S): Germany
 SOURCE: Ger. Offen., 8 pp.
 CODEN: GWXXBX
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: German
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

| PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|-------------|------|----------|-----------------|----------|
| DE 19713970 | A1 | 19981008 | DE 97-19713970 | 19970404 |
| | | | DE 97-19713970 | 19970404 |

PRIORITY APPLN. INFO.:

AB Epothilone C(7)-C(18) building blocks are derived from prenyl derivs. Thus, (S)-PhCH₂OCHMeCHO was treated with neryl chloride in presence of BaI₂ to give the adduct which was silylated, hydroxylated, oxidized to aldehyde, and subjected to double bond redn. to give PhCH₂OCHMeCH(OSiMe₂CMe₃)CH₂CH:CMe(CH₂)₃CHMeCHO.

L4 ANSWER 5 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
 ACCESSION NUMBER: 1998:608619 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 129:216463
 TITLE: Procedure for the preparation of epothilones with a modified side chain
 INVENTOR(S): Hofle, Gerhard; Sefkow, Michael
 PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft Fur Biotechnologische Forschung m.b.H. (Gbf), Germany
 SOURCE: PCT Int. Appl., 20 pp.
 CODEN: PIXXD2
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: German
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

| PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|---|------|----------|-----------------|----------|
| WO 9838192 | A1 | 19980903 | WO 98-EP1060 | 19980225 |
| W: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM RW: GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW, AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG | | | | |
| PRIORITY APPLN. INFO.: | | | DE 97-19707505 | 19970225 |

C(17) in known ways provides the CH:CH₂ group, and if necessary (d2) this group with the help of metathesis is converted into a :CHR group. Also claimed is the use of ozone to form the C(16) keto group. In addn., the reaction of the keto group with NaBH₄ followed by tosyl chloride and base or a Bamford-Stevens reaction to form the methylene compd. are claimed. Finally, rhodium, ruthenium, tungsten and molybdenum catalysts are claimed for the metathesis reactions.

L39 ANSWER 11 OF 23 HCAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

AN 1998:760149 HCAPLUS

DN 130:29213

TI Glycoconjugates of antitumor drugs with improved in vivo compatibility

PA Hoechst A.-G., Germany

| PATENT NO. | KIND | DATE |
|-------------|------|----------|
| DE 19720312 | A1 | 19981119 |
| EP 879605 | A2 | 19981125 |
| EP 879605 | A3 | 19981202 |
| CA 2237450 | AA | 19981115 |
| CN 1199613 | A | 19981125 |
| AU 9866005 | A1 | 19981119 |
| JP 11029497 | A2 | 19990202 |

| | | | |
|----|-------------|----|----------|
| PI | DE 19720312 | A1 | 19981119 |
| | EP 879605 | A2 | 19981125 |
| | EP 879605 | A3 | 19981202 |
| | CA 2237450 | AA | 19981115 |
| | CN 1199613 | A | 19981125 |
| | AU 9866005 | A1 | 19981119 |
| | JP 11029497 | A2 | 19990202 |

DS R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, LV, FI, RO

PRAI DE 97-19720312 19970515

AB A compn. contg. a conjugate Glycosyl-Y[C(:Y)X]pW(R)nXC(:Y)A (Glycosyl = enzymically cleavable poly-, oligo-, or monosaccharide; W = arom. or heteroarom. residue, aliph. residue with conjugated double bounds, or amino acid residue which cyclizes after cleavage of the glycosyl residue; R = H, Me, OMe, CO₂H, CN, CO₂Me, OH, NO₂, F, Cl, Br, SO₃H, SO₂NH₂, alkylsulfonamide; X = O, NH, CH₂O, CH₂NH, CH₂NMe, etc.; Y = O, NH; A = antitumor agent; p = 0, 1; n = integer), a sugar and/or sugar alc., a divalent ion, and a pharmacol. acceptable carrier shows enhanced antitumor activity with decreased side effects compared to the unconjugated drug. Preferably the conjugate is more hydrophilic than the unconjugated drug, and the spacer group is spontaneously cleaved by chem. hydrolysis. Thus, i.v. administration of a compn. contg. N-[4-O-(.beta.-D-glucopyranosyluronic acid)-3-nitrobenzylloxycarbonyl]doxorubicin Na salt (I) (400 mg/kg) in 0.9% NaCl soln. contg. 5% mannitol and CaCl₂ to LoVo tumor-bearing mice on days 1, 4, and 8 considerably slowed tumor growth and decreased mortality compared to controls receiving I alone or combined only with mannitol.

L39 ANSWER 12 OF 23 HCAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

AN 1998:689291 HCAPLUS

DN 129:290251

TI Preparation of prenyl derivatives as building blocks for epothilones

PA Germany

| PATENT NO. | KIND | DATE |
|-------------|------|----------|
| DE 19713970 | A1 | 19981008 |

| | | | |
|----|-------------|----|----------|
| PI | DE 19713970 | A1 | 19981008 |
|----|-------------|----|----------|

PRAI DE 97-19713970 19970404

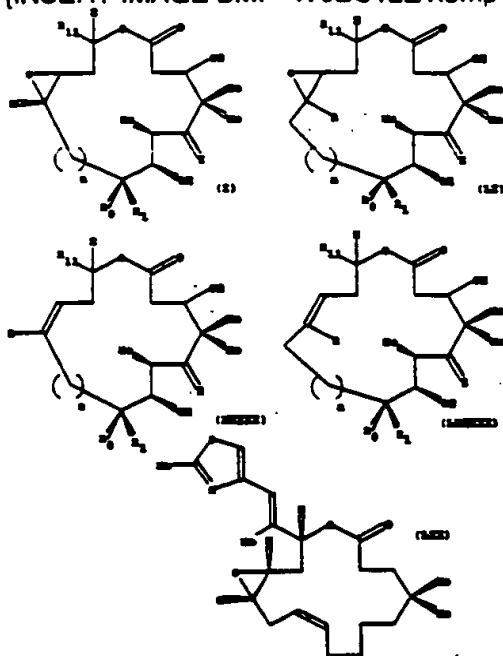
AB Epothilone C(7)-C(18) building blocks are derived from prenyl derivs. Thus, (S)-PhCH₂OCHMeCHO was treated with neryl chloride in presence of BaI₂ to give the adduct which was silylated, hydroxylated, oxidized to aldehyde, and subjected to double bond redn. to give PhCH₂OCHMeCH(OSiMe₂CMe₃)CH₂CH:CMe(CH₂)₃CHMeCHO.

International Patent Class (Main): A61K-031/34
International Patent Class (Additional): A61K-031/40; A61K-031/415;
A61K-031/42; A61K-031/425; A61K-031/44; A61K-031/585; A61K-031/70;

Ring Index Numbers: ; 00516; 00534; 00545; 00561; 40014; 40014; 00561;
00561

Generic Compound Numbers: 9911-FMR01-N; 9911-FMR01-T; 9911-FMR02-N;
9911-FMR02-T; 9911-FMR03-K; 9911-FMR03-P; 9911-FMR04-N; 9911-FMR04-T;
9911-FMR05-N; 9911-FMR06-N; 9911-FMR07-N; 9911-FMR08-K; 9911-FMR08-P;
9911-FMR09-K; 9911-FMR09-P; 9911-FMR10-K; 9911-FMR10-P; 9911-FMR11-K;
9911-FMR11-P; 9911-FMR12-K; 9911-FMR12-P; 9911-FMR13-N

{INSERT IMAGE BMP "W0BC12E1.bmp"}



?s pn=de 19713970

S6 1 PN=DE 19713970

?t s6/7,im/1

6/7,IM/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012265371

WPI Acc No: 99-071477/199907

New structural elements which include prenyl derivatives - are useful in preparation of epothilones and their derivatives which are inhibitors of mitosis and cytotoxic agents and fungicides

Patent Assignee: KALESSE M (KALE-I); WESSJOHANN L A (WESS-I)

Inventor: KALESSE M; WESSJOHANN L A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Main IPC | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|--------------|----------|
| DE 19713970 | A1 | 19981008 | DE 1013970 | A | 19970404 | C07C-043/164 | 199907 B |

Priority Applications (No Type Date): DE 1013970 A 19970404

Patent Details:

Abstract (Basic): DE 19713970 A

Structural elements of formula (IV), which are especially useful for synthesis of epothilones and their derivatives, are new. G = R, Y, or a group of formula (i) or (ii); B1 = single or double bond which may be in the E-(trans)-form, the Z-(cis)-form or in the form of an E/Z mixture; B2, B3 = B1; or B2+B3 = epoxide or cyclopropane ring in the E-(trans)-form, the Z-(cis)-form or in the form of an E/Z mixture; R = H, alkyl, aryl, alkylaryl, vinyl, 3-7C cycloalkyl, alkoxy, CH_nF_{3-n}, and/or 3-7 membered oxacycloalkyl; in (ii) R may also be halo; Y, Y' = at a single bond, M, O-M, O-R, O-PG, NM2-nPGn, NM2-nRn, NH-NM2-nPGn, NH-NM2-nRn, S-M, S-R, SR₂⁺, S-PG, PR₃⁺ or X; or at a double bond, M, O, S, N-M, N-R, N-PG, N-NM2-nPGn, N-N(M)(R) or PR₃; or Y+Y' = N; M = H, B-Y₂, metal cation and/or non-metallic cation; n = 0-3; X = halo or another conventional leaving group; alkyl groups in the above contain 1-8C atoms; aryl groups in the above represent phenyl, naphthyl or a 5-6-membered heterocyclic group (containing one or more N, O or S), (all optionally substituted by 1-5 alkyl, alkoxy or halo); and PG = protecting group.

USE - Epothilones are natural materials with biological activity e.g. as inhibitors of mitosis, or as cytotoxic agents or fungicides. They have similar activity to paclitaxel and may even be more active. (IV) may be used as building blocks in production of epothilones, their derivatives, analogues and homologues.

ADVANTAGE - The appropriate choice of starting materials allows predetermination of the stereochemistry at the C12-C13 and C16-C17 positions of the epothilone. Isomer separation steps and stereoselective construction of the desired compound can be avoided.

Dwg.0/0

Derwent Class: B02; B05; C02; C03

International Patent Class (Main): C07C-043/164

International Patent Class (Additional): C07B-051/00; C07B-061/00;

C07C-041/01; C07C-041/26; C07C-045/29; C07C-045/62; C07C-047/277;

C07D-493/04

{INSERT IMAGE BMP "W08B279B.bmp"}

